Lane Medical Library

Aus dem Hygiene-Institut der Universität Greifswald
(Direktor: Prof. Dr. E. Friedberger)

Untersuchungen über die Beziehungen zwischen der schwärmenden und der nicht-schwärmenden Form des Proteus X19

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

in der Medizin, Chirurgie und Geburtshülfe

der

Hohen Medizinischen Fakultät der Universität zu Greifswald

vorgelegt von

Walter Seiffert
approb. Arzt

Jena
Gustav Fischer
1920

Gedruckt mit Genehmigung
der
Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Greifswald.

Referent: } Prof. Dr. E. Friedberger.
Dekan: }

Abdruck aus der
Zeitschrift für Immunitätsforschung und experimentelle Therapie.
I. Teil. Originale. Bd. XXX.
Verlag von Gustav Fischer in Jena.

Während sich noch bei Ausbruch des Krieges auf dem Gebiete der Fleckfieberforschung nur diejenigen Ergebnisse einer allgemeineren Anerkennung erfreuten, welche auf rätselvolle invisible bzw. protozoenähnliche Gebilde hindeuteten und jede ätiologische Beteiligung einfacher Bakterien auf das bestimmteste ablehnten, hat die Entdeckung der bald mit seltener Einhelligkeit bestätigten Weil-Felixschen Reaktion fest umgriffenen, einfacher und einwandfreier Untersuchung zugänglichen Bacillen doch wenigstens zu einer derartigen Bedeutung verholfen, daß man durch ihre Erforschung eine nähere Kenntnis über das Wesen des Fleckfiebers erhoffte. Die Hypothesen, die sich mit der ätiologischen Stellung dieser Bacillen beschäftigten, lauteten allerdings — abgesehen von Friedbergers Identifizierung als Bacillus typh. exanth. — fast durchweg mehr oder weniger ablehnend.

Eines der wichtigsten Argumente, die gegen jede ätiologische Bedeutung der Weil-Felixschen X-Stämme geltend gemacht wurden, waren die serologischen Besonderheiten, die das X-Immunserum gegenüber dem Krankenserum aufwies (Braun-Salomon): das Immunserum eines X-Stammes besaß thermostabile Rezeptoren (Sachs), agglutinierte auch unspezifische Proteusstämme (Weil-Felix, Braun-Salomon etc.) und fällte, mit dem homologen X-Stamm behandelt, auch den nicht-homologen Stamm nicht mehr aus, d. h. X 19-Immunserum, behandelt mit X 19, vermochte X 2 nicht mehr zu binden (Braun-Salomon). Das Krankenserum dagegen verlor bei stärkerem Erhitzen sein Agglutinationsvermögen, es war für die X-Stämme streng spezifisch und ergab, mit

X 19 vorbehandelt, immer noch Flockung mit X 2 und umgekehrt (Braun-Salomon). Dazu kamen äußerliche Unterschiede bei der makroskopischen sowie bei der Lupenbetrachtung (Weil-Felix).

Weil und Felix suchten anfangs die Erklärung für diese Differenzen in einem angeblichen Unvermögen des fleckfieberkranken Organismus, die thermostabilen, unspezifischen Rezeptoren der X-Stämme (später H-Rezeptoren genannt) zu bilden, konnten jedoch irgendwelche experimentelle Unterlagen für eine derartige Annahme nicht erbringen. So behielten denn die Verschiedenheiten des Krankenserums und des Immunserums zunächst scheinbar ihre Bedeutung als ausschlaggebendes Beweismittel gegen den ätiologischen Zusammenhang zwischen Weil-Felixscher Reaktion und den X-Stämmen bei, bis es Weil gelang, aus seinen Kulturen Kolonien zu züchten, deren Immunserum serologisch mit dem Fleckfieberkrankenserum (bis auf die Wechselbeziehungen zwischen X 2 und X 19) in jeder Hinsicht identisch war: die nichtschwärmende, geißellose O-Form. Eine derartige serologische Uebereinstimmung gab der von vornherein am nächsten liegenden, aber nur von Friedberger gemachten Annahme einer ursächlichen Beziehung zwischen agglutinierendem Serum und agglutinierten Bacillen neues Gewicht, sobald man diese O-Form als auslösendes Moment der Reaktion in Betracht zog. Damit aber harrte eine andere Frage der Beantwortung: War es überhaupt denkbar, daß sich im Körper des Fleckfieberkranken die nichtschwärmende, nur mit spezifischen Rezeptoren versehene O-Form befindet, wo doch aus dem Blute des Kranken bisher allein die serologisch so differierende, breit schwärmende H-Form gezüchtet wurde? Diese Frage ließ eine gründliche Untersuchung der Beziehungen zwischen den beiden Formen wünschenswert erscheinen — eine Untersuchung der Bedingungen, unter denen die eine in die andere übergeht.

I. Plattenkulturen.

a) Die „natürliche" O-Form.

Die ersten ohne Hauch wachsenden X-Stämme züchteten Weil und Felix aus älteren, ganz gewöhnlichen Agarkul-

turen; da sie ohne jedes Zutun, insbesondere ohne jede Präparierung des Nährbodens, entstanden waren, wurden sie als „natürliche“ O-Form bezeichnet. Auch Jötten glückte es daraufhin ohne große Schwierigkeit, entsprechende Kolonien zu isolieren. Braun und Schäffer konnten dagegen diese Befunde nicht reproduzieren, und wenn auch die Existenz einer natürlichen O-Form unbestreitbar war, so sahen sie doch in ihr auf Grund ihrer negativen Resultate eine enorme Seltenheit.

Meine eigenen Bemühungen blieben, entsprechend denen von Braun und Schäffer, längere Zeit (September bis Oktober) erfolglos. Wie es Weil und Felix von den unspezifischen Proteusstämmen berichten, waren die kleinen Tröpfchen inmitten des Hauches wohl erkennbar, ließen sich aber nicht isolieren. Ein Vierteljahr später jedoch (Anfang Januar) gaben besonders zahlreiche Tröpfchenkolonien, und zwar nicht auf alten, sondern auf ganz frischen Agarplatten desselben, täglich überimpften Stammes Anlaß zur Wiederholung der Versuche, und diesmal gelang die Isolierung mit Leichtigkeit; auch die von Weil, Jötten u. a. mitgeteilten Zwischenformen waren vorhanden. Die Agglutinationsprüfung (mit Kaninchenimmunserum 1 : 20000 und Krankenserum 1 : 10000 bis zur Titergrenze) schloß jede Verunreinigung aus. Um dieselbe Zeit fielen mir auch sechs gewöhnliche Proteusstämme, die das Institut der Liebenswürdigkeit der Herren Braun und Jötten verdankte, durch einen vorher nie bemerkten Reichtum an Tröpfchen im Impfstrich auf, und auch hier gelang es ohne große Mühe, hauchlose Formen zu isolieren, entgegen allen Angaben von Weil und Jötten. Es hat demnach den Anschein, als ob die Tendenz zu hauchlosem Wachstum eine wechselnde ist, bei den X-Stämmen ebensogut wie bei den gewöhnlichen Stämmen. Die Frage nach den Faktoren, welche diesen Wechsel regeln, bleibt freilich offen; jedenfalls spielte hier das von Weil und Felix betonte Alter der Kultur keine Rolle.

Nun muß man aber auch bei alten natürlichen O-Kolonien in hoher Generation auf ein Wiedererwachen des Schwarmvermögens gefaßt sein, wenigstens bei einzelnen Bacillen, und zwar — im Gegensatz zu den Angaben Brauns — nicht nur bei einem besonders ausgedehnten Aufenthalt im Brut-

schrank, sondern bereits innerhalb der üblichen 24 Stunden. Daß bei der Ueberimpfung meiner eigenen, frisch gewonnenen O-Formen die Platte der 11. und 18. Generation ganz und gar mit einem feinen Hauche überzogen war (die späteren Platten blieben bis zur 40. Ueberimpfung hauchlos), will noch nicht viel besagen. Aber auch die alte natürliche O-Form, die uns Herr Prof. Weil in der liebenswürdigsten Weise zur Verfügung stellte, schwärmte bei der zweiten hier vorgenommenen Ueberimpfung — freilich nur dies eine Mal! — binnen 24 Stunden in deutlicher Sichtbarkeit aus, um fortan in den aus diesem Hauch gezüchteten Kolonien tröpfchenfrei zu bleiben; die sofort wieder isolierten Tröpfchen dagegen konnten von nun an auch durch 4-tägiges Bebrüten nicht mehr zum Schwärmen gebracht werden. Daß es sich hierbei um eigentliche H-Formen gehandelt hat, deren Schwarmtendenz bisher durch irgendwelche Schädigungen unterdrückt worden war, scheint bei der mir gerade wegen ihrer Zuverlässigkeit als nicht schwärmender Stamm übersandten Kultur wenig wahrscheinlich, man wird sich vielmehr dahin entscheiden müssen, daß unter den wechselnden Einflüssen des Versandes tatsächlich echte O-Formen wieder in die H-Form umgeschlagen sind. Mit dem Bestehen einer solchen Möglichkeit muß also wohl gerechnet werden.

b) Die schwärmende H-Form.

Die Intensität der Schwarmtendenz der Hauchformen ist auch auf gewöhnlichem Agar starken Schwankungen unterworfen. Irgendwelche Gesetzmäßigkeiten — ich verglich dünn und dick gegossene Platten, alte und junge Kulturen, Zimmer- und Brutschranktemperatur, alten und frischen, trockenen und feuchten Agar — ließen sich darin nicht feststellen. Bisweilen lieferte ein- und derselbe Impfstrich in den einen Teilen kräftig schwärmende, in anderen gänzlich hauchlose Kolonien (die sich bei der Weiterimpfung wieder kräftig ausbreiteten) — ein Beweis dafür, daß nicht etwa eine nur mangelhaft abgekühlte Platinnadel Schuld an der Wachstumsstörung trug. Dieselben Schwankungen zeigten sich in der Dicke des Rasens; häufig genug lieferten gewöhnliche H-Bacillen jenen feinen, kaum sichtbaren Hauch, wie ihn Braun

den ausschwärmenden O-Formen zuschreibt. Ueberhaupt können seine feinen Unterschiede zwischen Hauch und Rasen, Sprießen und Schwärmen wohl als sorgfältig beobachtete Uebergänge, aber nicht als prinzipielle Differenzen notiert werden.

Bemerkenswert dagegen ist folgendes: Wenn eine Kolonie in den ersten 24 Stunden nach Beginn ihres Ausschwärmens sich nur mangelhaft ausgebreitet hat — etwa nur über die halbe Agarplatte — so konnte ich gewöhnlich auch durch tagelanges Bebrüten keine größere Flächenausdehnung erzielen; nur wurde mit der Zeit aus dem Hauch ein derber fettiger Rasen, der schließlich mit dem üblichen schleierartigen Ueberzug der Platten nicht mehr die geringste Aehnlichkeit besaß. Mit anderen Worten: Geben die Bacillen einmal ihre Schwarmtendenz auf, so geschieht dies für immer. — Etwas Anderes ist es natürlich um den Zeitraum, der zwischen der Ueberimpfung und dem Beginn dieses Ausschwärmens liegt; er kann sich, z. B. bei stark geschädigten Kolonien, über eine ganze Reihe von Tagen erstrecken.

Wenn andererseits an irgendeiner Stelle einige H-Bacillen die das Schwärmen behindernde Schädigung überwunden hatten, so breitete sich in der Regel von ihnen sehr schnell ein Hauch über den größten Teil der Platte aus, ohne jedoch die nicht schwärmenden Kolonien zu berühren. Die Schmetterlingsfiguren, wie sie Braun bei seinen schwärmenden natürlichen O-Formen beschreibt, sah ich sowohl auf den erwähnten gewöhnlichen Agarplatten, auf denen der überwiegende Teil der H-Bacillen aus unbekannten Gründen hauchlos wuchs, wie auch bei bestimmten, schwarmhindernden Zusätzen, namentlich Traubenzucker. Sobald auch nur einige wenige Bacillen sich der einwirkenden Schädlichkeit gegenüber als unempfindlich erweisen, dann ist diese Unempfindlichkeit auch ihren Abkömmlingen eigen. So gewann ich aus derselben Schrägagarkultur sowohl Stämme, welche auf 5-proz. Traubenzuckeragar stets einen kräftigen Rasen lieferten, wie auch Stämme, welche bei dem gleichen Traubenzuckerzusatz das Schwärmen völlig einstellten — je nachdem ich bei der Ueberimpfung von der ersten Traubenzuckerkultur schwärmende oder nichtschwärmende Partien der Schmetterlingsfigur benutzt hatte. In ähnlicher Weise wies ein X 19-Stamm auf 1-proz. Karbol-

agar stets zu beiden Seiten des Impfstriches einen 1—2 cm breiten Hauch auf (vgl. Felix-Mitzenmacher), wenn man die Platte nur aus diesen Hauchkolonien beschickte, während der Impfstrich selbst bald die üblichen hauchlosen Tröpfchen ergab.

Das von Epstein geschilderte Wachstum in Form konzentrischer „Baumringe“ war auf 5-proz. Traubenzuckeragar recht häufig, bei 3-proz. NaCl-Zusatz die Regel (der Uebergang in die O-Form, wie er von Braun und Schäffer auf Kochsalzagar angegeben wird, wurde trotz 20-facher Weiterimpfung nicht erzielt). Auf gewöhnlichem Agar trat es nur dann in Erscheinung, wenn die Bacillen vorher bestimmten Einflüssen ausgesetzt gewesen waren, z. B. bei den nacher zu erwähnenden Serumkulturen oder nach Tierpassage. Offenbar ist es der Ausfluß einer Schädigung leichteren Grades.

c) Die künstliche O-Form.

Eine durch besonderes Verfahren ihrer Ausbreitungstendenz beraubte X 19-Form hatten als erste Braun und Salomon aus völlig normalen Schwarmkolonien durch Zusatz von Karbolsäure zum Nährboden erzielt. Um einen näheren Einblick in den Uebergang von schwärmenden in nichtschwärmende Stämme zu erhalten, wurde eine große Anzahl von Versuchen angestellt, in denen die schwärmenden Bakterien den verschiedensten Schädigungen in den verschiedensten Graden ausgesetzt wurden.

Insbesondere ließen die Züchtungen auf dem von Friedberger und Joachimoglu empfohlenen Telluragar oder bei Zusatz von Kristallviolett gewisse grundlegende Tatsachen erkennen: Die Widerstandskraft der Bakterien gegen solche schädigenden Einflüsse schwankte außerordentlich. Die Einwirkung kleinerer, dem Agar zugesetzten Mengen kam meist nur in einer quantitativen Einschränkung der Ausbreitungstendenz zur Geltung, während erheblichere Zusätze stets mit der strikten Unterdrückung des Schwärmens beantwortet wurden. Durch Vorbehandlung mit kleinen Dosen konnte man aber Gewöhnung an größere heranbilden. Während z. B. auf einem Agar mit 1 Prom. Kristallviolett die von gewöhnlichen Platten übertragenen Bacillen überhaupt nicht an-

gingen, erzielte man zahlreiche kleine Tröpfchen, wenn einige Passagen auf dem gewöhnlichen Typhus-Drigalski-Conradi-Agar vorausgegangen waren; auf dem Typhus-Drigalski-Conradi-Agar selbst erfolgte stets deutliches Ausschwärmen, auf den ersten Platten in beschränktem Umfange, dann über immer größere Flächen. Entsprechende Resultate ergab der Telluragar.

Ueber die mannigfaltigen Bilder bei Züchtungen auf Traubenzuckeragar wurde bereits berichtet. Gerade diese Traubenzuckerkulturen mit ihren Uebergängen vom gewöhnlichen Hauch über das baumringartige Wachstum zur bloßen O-Form bei gleichem Zuckergehalt des Nährbodens, bei gleichen Bacillen usw. weisen ganz besonders deutlich darauf hin, daß man bei der Beurteilung der künstlichen O-Form stets zwei Faktoren in Rechnung setzen muß: erstens die einwirkende Schädlichkeit und zweitens die ihrerseits wieder äußerlich beeinflußbare Widerstandskraft der Bakterien.

Die von Weil und Felix seinerzeit so stark betonte Empfindlichkeit gegen Mediumwechsel bestätigte sich bei meinen Untersuchungen nicht. Der Wechsel von Bouillon auf Agar ließ nur in den seltensten Fällen Wachstumshemmungen erkennen; Kulturen, die von Zucker- oder Kochsalzagar auf gewöhnlichen Agar übertragen wurden, schwärmten in der Regel sofort; auch ein Wechsel von Karbol- oder Kristallviolettagar war mit sofortiger Ausbreitung verbunden, falls nicht häufige Passagen allzu schädigend eingewirkt hatten und eine gewisse Erholungszeit bedingten (ebenso bei Braun, Jötten usw.). Vor allen Dingen stieß aber auch bei den weiter unten zu besprechenden Tierversuchen die Züchtung aus dem Herzblut infizierter Meerschweinchen nicht auf die geringsten Schwierigkeiten (aus dem einfachen Blutausstrich auf Agar entwickelten sich stets üppige Kolonien), ein Befund, der sich mit den Angaben Löwys vollkommen deckt — dem Mediumwechsel dürfte also keine Schuld daran beizumessen sein, wenn es so selten gelingt, aus dem fleckfieberkranken Körper X-Stämme zu züchten. Etwas Anderes wäre es natürlich um eine tiefgreifende Wachstumsschädigung der Bakterien im Organismus des Kranken; eine solche würde unter Umständen auch durch Ueberimpfung auf einen günstigen Nährboden nur schwer überwunden werden können.

In diesem Sinne weist Friedberger bereits (Deutsche med. Wochenschr., 1917, No. 42—44) bezüglich des Proteus X 19 darauf hin, „daß sich eben keineswegs die leichte Ueberimpfbarkeit eines Mikroorganismus auf künstlichen N-Nährböden mit einer leichten Ueberzüchtung vom natürlichen Ort des Vorkommens auf diese Nährböden deckt."

Eins ging jedenfalls aus den Versuchen mit aller Sicherheit hervor: daß jede schwerere Schädigung mit dem Einstellen des Ausschwärmens beantwortet wurde. Dabei brauchte die Schädigung keineswegs in der Beschaffenheit des Nährbodens begründet zu sein. Legte man über eine frisch beimpfte gewöhnliche Agarplatte ein Stück Fließpapier, das mit 2—3 Tropfen Chloroform beträufelt war, und ließ die Dämpfe 20—30 Minuten einwirken, so kamen trotz des guten Nährbodens nur hauchlose Tröpfchen zur Entwicklung; die nächste Ueberimpfung (ohne Chloroform) ergab wieder den üblichen Rasen.

Der eigentliche, direkte Grund für das Einstellen des Schwärmens ist nach den Untersuchungen Braun und Schäffers mit Karbolstämmen nicht eine unmittelbare Vergiftung der Bacillen in ihren giftbindenden Rezeptoren, sondern er ist in einer Lähmung des Stoffwechsels mit anschließender Unterernährung zu suchen. Darüber, ob durch spezifische Schädlichkeiten überhaupt keine spezifischen Reaktionen seitens der X-Stämme hervorgerufen werden, könnte erst eine weit größere Versuchsreihe Aufschluß geben.

Unbedingt aber ist die Unterernährung eines der wichtigsten Momente, die bei dem hauchlosen Wachstum eine Rolle spielen. Fährt man mit einer Oese über den Rasen einer völlig überwucherten Agarplatte, so daß ein breiter, hauchfreier Strich entsteht, so entwickeln sich die in diesem Strich zurückgebliebenen Keime nur zu Tröpfchen; eine Verbreiterung des Rasens von den Rändern des Striches her tritt nicht ein. Spült man eine mit H-Formen bewachsene Agarplatte ab und beimpft sie zum zweiten Male, oder versetzt man flüssigen 40°-Agar mit H-Bacillen, läßt ihn erkalten, kocht ihn mitsamt den inzwischen gewachsenen Kolonien nach 24 Stunden auf, gießt ihn in Platten und impft dann in diesen Agar mit H-Formen: stets bleibt bei der zweiten Ueberimpfung das Schwärmen aus; desgleichen, wenn der Agar

zuvor irgendwelchen anderen Bakterien, z. B. Typhus- oder Colibacillen als Nährboden gedient hatte. — Aeltere Bouillonkulturen waren im Gegensatz zu frischen nicht mehr imstande, sich hauchartig zu verbreiten. Trieb man solche verbrauchte Bouillon durch die Kerze, um sie von den Bacillen zu befreien, und verarbeitete sie ohne Nährstoffzusatz zu Agarplatten, so blieb auf diesen Platten das Schwärmen aus; tat man jedoch die nötigen Nährstoffe hinzu, so wurden die Platten für Schwarmkolonien durchaus geeignet — ein Beweis dafür, daß es sich nicht um Abscheidung irgendwelcher Hemmungssubstanzen (Conradi, Eijkman), sondern um einfache Unterernährung handelte. — Die Züchtungen auf dem nährstoffarmen Hungeragar Braun und Schäffers bestätigten die Mitteilungen der Autoren.

Interessant war das Verhalten der X 19-Bacillen gegenüber oligodynamischen Einflüssen. Bei diesen Versuchen, zu denen eine Arbeit Löhners den Anstoß gab, goß ich in die Mitte einer großen, noch flüssigen Agarplatte einen Tropfen Kupfervitriol, ließ die erkaltete Platte 24 Stunden im Brutschrank stehen und beimpfte die eine Plattenserie, indem ich in der Nähe der Peripherie (also voraussichtlich außerhalb der Wirkungszone des Kupfervitriols) die H-Bacillen mit einer Oese in kreisförmigem Strich übertrug; die Bacillen breiteten sich hauchförmig nach allen Seiten aus, machten jedoch im Umkreise des Kupfervitriols in einer Entfernung von mehreren Zentimetern Halt (der Rand des Hauches entsprach den Konturen des Kupfervitriols nur in ganz unbestimmter Weise); von Tröpfchenkolonien war nicht das Geringste zu sehen! Ganz anders dagegen war das Ergebnis der zweiten Serie, bei der die Bacillen in einfachem Strich quer über die ganze Platte, mitten über das Kupfervitriol hinweg, überimpft wurden: Im unmittelbaren und angrenzenden Bereich des Kupfervitriols wuchs nichts, in der nächsten Zone zeigten sich im Strich erst vereinzelte, dann zusammenhängende Tröpfchen, an der Peripherie war das übliche Schwärmen zu beobachten; diese Schwarmkolonien breiteten sich nach allen Seiten aus, machten aber in der Höhe der Tröpfchenkolonien des Striches Halt, wiederum ohne ihrerseits auch nur die leiseste Neigung zur Tröpfchenbildung zu zeigen, genau wie bei der ersten Serie.

— Demzufolge muß die Schädigung, welche die schwärmenden Kolonien in hauchlose überführen soll, die überimpften Bacillen selbst treffen; ist auf einer Platte die Schwarmtendenz einmal durchbrochen, so ist es wohl möglich, das Wachstum überhaupt zu hemmen — den Uebergang der jungen, schwärmenden Bacillen in die O-Form erhält man nicht! Die früher erwähnten Schmetterlingsfiguren auf Traubenzuckeragar stehen damit in vollem Einklang. Als dritter Faktor kommt also für die Beurteilung künstlicher O-Formen neben Art und Grad der einwirkenden Schädlichkeit einerseits und der wechselnden Widerstandskraft der Bakterien andererseits der Zeitpunkt in Betracht, in welchem die Schädlichkeit einsetzt.

Um nun noch kurz die Frage zu streifen, ob zwischen den natürlichen und den künstlichen hauchlosen Formen ein grundsätzlicher (Weil) oder nur ein gradueller (Braun) Unterschied besteht, so muß meines Erachtens die Frage nach dem Grundsätzlichen anders gestellt werden. Ein grundsätzlicher Unterschied ist einzig und allein zwischen der H- und der natürlichen O-Form zu suchen; das durch künstliche Beeinflussung erzielte hauchlose Wachstum stellt den Uebergang zwischen diesen beiden Formen dar, ist also weder nach der einen noch nach der anderen Seite hin prinzipiell verschieden (vgl. einmal das eingangs geschilderte hauchlose Wachstum auf gewöhnlichem Agar aus unbekannten Ursachen, andererseits die von Braun auch im Bildungsversuch mit den natürlichen O-Formen identifizierten Karbolstämme hoher Generation).

II. Serumkulturen.

Eine zweite Reihe von Versuchen galt dem Einfluß, den Normal-, Immun- und Krankenserum auf das Wachstum der X-Stämme ausübten. (Daß der Zusatz von Fleckfieberblut zur Bouillonkultur das Schwärmen behindert, war bereits Kreuscher aufgefallen.)

Die Versuchsanordnung war folgende: die in Frage kommenden Sera wurden durch halbstündiges Erhitzen auf 56° inaktiviert und mit Bouillon versetzt, bis die Serumverdünnung 1 : 100 betrug. In 5 ccm dieser Bouillonverdünnung wurden 3 Oesen einer Bouillonaufschwemmung der Bacillen (1 Oese auf 2 ccm) hineingeimpft und bebrütet. Dann wurde nach

24 Stunden von der inzwischen stark getrübten Bouillon erstens ein Ausstrich auf eine gewöhnliche 3-proz. Agarplatte angelegt, und zweitens 1 Oese in 5 ccm einer frisch zubereiteten, genau entsprechenden Bouillonserummischung weiterübertragen; 24 Stunden darauf wurden wieder aus diesen Röhrchen eine Agarkultur und eine Serumbouillonkultur angefertigt, und so fort. Auf diese Weise wurden die Bacillen längere Zeit der Einwirkung des Serums ausgesetzt, ohne an Nährstoffen Mangel zu leiden, und jeden Tag auf Veränderungen ihres Schwarmvermögens hin beobachtet. Zur Kontrolle dienten Kulturen in reiner Bouillon, die ebenfalls alle 24 Stunden überimpft wurden. Etwaige hauchlose Formen wurden stets durch Röhrchenagglutination mit Kaninchenimmunserum (1 : 12000) identifiziert.

Zur Verwendung gelangten — außer der reinen Bouillonkontrolle — normales Kaninchenserum, normales Menschenserum, Immunserum eines mit abgetöteter X 19-H-Form behandelten Kaninchens (Titer 1 : 20000) und Fleckfieberkrankenserum (Titer 1 : 8000).

An Bakterien wurden untersucht: 1) gewöhnliche H-Form X 19 (Stamm Weil und Stamm unseres Laboratoriums), 2) natürliche O-Form X 19 (Stamm Weil), 3) Karbol-O-Form (unser eigener Stamm nach 10 Passagen über Karbolagar), 4) „Pex"-O-Form (d. h. aus dem Peritonealexsudat infizierter Meerschweinchen gezüchtete Kulturen unseres Stammes, die im Tierkörper das Schwärmen verlernt hatten; siehe unten).

Das Ergebnis war folgendes:

I. H-Form X 19:

1) Bouillonkontrolle: 7 Tage hindurch breiter Hauch, bisweilen mit einigen Tröpfchen.

2) Kaninchennormalserum, verdünnt auf 1 : 100: Am 1.—3. Tage bei Ueberimpfung auf Agar binnen 24 Stunden Hauchbildung, meist in Gestalt der erwähnten konzentrischen Baumringe, deren bisweilen 6, 7 und mehr gezählt wurden. Am 4.—5. Tage die gleiche Hauchbildung, nur daß sie bedeutend später auftrat als in den ersten 3 Tagen. Am 6.—7. Tage fast durchweg hauchloses Wachstum, das auch bei der ersten Weiterimpfung hauchlos blieb.

3) Menschennormalserum, verdünnt auf 1 : 100: Am 1.—4. Tage deutlicher Hauch mit einzelnen Tröpfchen. Allmählich tritt die Zahl der Hauchkolonien zurück, zum Teil typische Zwischenformen, wie sie Weil

und Jötten beschreiben. Am 7. Tage nur noch ganz vereinzeltes Schwärmen neben reichlichen Tröpfchen.

4) Kaninchenimmunserum, verdünnt auf 1 : 100: Die gleiche schwarmhemmende Tendenz wie bei Kaninchennormalserum, und zwar finden sich auch hier nach einer Woche noch einzelne Hauchkolonien, so daß sich ein besonderer Einfluß der Immunstoffe nicht bemerkbar macht.

5) Fleckfieberkrankenserum: Bereits am 4. Tage ist eine ganz energische Einschränkung des Schwärmens nicht zu verkennen. Am 6. und 7. Tage ist auch der letzte Hauch verschwunden.

II. Karbol-O-Form X 19:

Die Ueberimpfung in die Bouillon verhalf bereits am 1. Tage der alten Schwarmneigung zum Durchbruch, und von nun an stach das Verhalten dieser Kulturen von dem der gewöhnlichen H-Form niemals in nennenswerter Weise ab.

III. Natürliche O-Form.

6 Tage hindurch blieben sämtliche Röhrchen hauchlos; am 7. Tage zeigten einige Kolonien des Menschennormalserums und des Kaninchenimmunserums Hauchbildung.

IV. Pex-O-Form:

Am 1. Tage überall feines Schwärmen, das am 2. und 3. Tage in sämtlichen Röhrchen (mit Ausnahme der Bouillonkontrolle) unterdrückt wurde.

Demzufolge besitzen also bereits die Normalsera des Kaninchens wie des Menschen einen schwarmbehindernden Einfluß auf die Bacillen. Doch während sich diesem Einfluß der Normalsera eine ganze Anzahl resistenter Kolonien in der Regel entziehen, ist in dem Serum des Fleckfieberkranken diese hemmende Einwirkung derart verstärkt, daß bereits nach wenigen Tagen auch der letzte Hauch verschwindet. In der Gegenwart von Antikörpern ist jedoch diese Verstärkung anscheinend nicht begründet, denn sie fehlt dem Kaninchenimmunserum; allerdings ist dabei zu bedenken, daß das Immunserum mit abgetöteten Bakterien gewonnen, also kein Infektionsserum war. — Bacillen, die bereits durch Tierpassage den Uebergang in die hauchlose Form vollzogen hatten, kehrten nach anfänglichem Schwärmen besonders schnell zum hauchlosen Wachstum zurück.

Im übrigen erwies sich bei Wiederholungen der Versuche auch hier die Widerstandskraft der Bacillen recht wechselnd,

analog unseren Erfahrungen bei den eingangs geschilderten Plattenkulturversuchen. Die hauchhemmenden Tendenzen waren aber stets unverkennbar. — Das Wachstum in Form konzentrischer Ringe muß wohl als der erste Ausdruck dieser Tendenz angesehen werden.

Besondere Betonung verdient noch die Beobachtung, daß unter den natürlichen O-Formen einige Kolonien nach längerem Aufenthalt in der Serumverdünnung das Schwärmen wieder erlernten, eine Tatsache, die allerdings — im Hinblick auf die Erfahrungen Felix' und Mitzenmachers mit Bouillon- und Milchkulturen — wahrscheinlich weniger auf den Serumzusatz als auf die Bouillon als Nährboden zurückzuführen ist.

III. Tierpassagekulturen.

Ein ganz besonderes Augenmerk wurde dem Verhalten der X-Stämme im tierischen Organismus zugewandt. Die Versuchsanordnung war folgende:

Einem Meerschweinchen (es wurden stets junge Tiere im im Gewicht von 240—280 g genommen) wurde $^1/_2$ ccm einer Bacillenaufschwemmung intraperitoneal injiziert, dann wurde mittels einer Kapillare am 1. Tage alle 1—2 Stunden, später in immer größeren Zeiträumen Exsudat aus der Bauchhöhle entnommen und auf gewöhnlichem Agar ausgestrichen. Die bei der letzten Probe gezüchteten Bacillen wurden durch Röhrchenagglutination identifiziert, hauchlose Formen außerdem bei mehreren Zwischenentnahmen.

Die Virulenz der Bakterien schwankte außerordentlich. Im September und in der ersten Oktoberhälfte wurden Injektionen von 3 Oesen (gewöhnliche Agarkultur oder Karbol-O-Kultur in der 6. Passage oder 5-proz. Traubenzuckerkultur in der 3. Passage) auffallend gut vertragen, dann genügte bereits $^1/_2$ Oese, um den Exitus herbeizuführen, und im Januar—Februar — also um dieselbe Zeit, wo die Plattenkulturen durch ihren Reichtum an Tröpfchenkolonien auffielen — starben die Tiere bereits auf $^1/_{10}$ Oese. Es gelang übrigens, die Virulenz der schwachen Herbststämme durch Tierpassage erheblich zu steigern; nach der 2. Passage genügten schon 0,5 ccm Peritonealexsudat eines bereits injizierten Tieres, um den Tod binnen 7 Stunden herbeizuführen — Versuche mit

der natürlichen O-Form wurden erst im Februar unternommen; sie erwies sich ebenso virulent, wie die damals hochgradig virulenten H-Bacillen.

Die Züchtungen aus dem Exsudat, die ausnahmslos auf gewöhnlichem Agar vor sich gingen, hatten folgendes Ergebnis:

I. Die natürliche O-Form wuchs auf sämtlichen Platten hauchlos; das Exsudat war unmittelbar nach der Injektion und 1, 2, 4, 6 und 9 Stunden darauf entnommen worden. Bei der Sektion wurden Plattenausstriche aus dem Peritonealexsudat, dem Herzblut und dem Hirn angelegt; auch sie zeitigten ausnahmslos hauchloses Wachstum.

II. Die gewöhnliche H-Form behielt ihre Schwarmtendenz unentwegt bei, wenn auch mitunter Tröpfchen auftraten. Damit ist jedoch nicht etwa bewiesen, daß die Bacillen keinen schwarmhemmenden Einflüssen ausgesetzt gewesen wären; wie die Serumkulturen ergaben, bedarf es zur Unterdrückung der Schwarmtendenz etwa einer Woche, während hier entweder die Tiere binnen 24 Stunden ad exitum kamen, oder es waren nach 2—3 Tagen überhaupt keine Bacillen mehr zu züchten. Doch hat es den Anschein, als ob mit gesteigerter Virulenz auch eine gesteigerte Tendenz zur Umbildung in die O-Form verbunden wäre. Ich lasse zwei Protokolle folgen:

a) Meerschweinchen Z II (Gewicht 280 g. Intraperitoneale Injektion einer halben Oese X 19 H-Form in $^1/_2$ ccm physiologischer NaCl-Lösung.)

1. Platte (Exsudat unmittelbar nach der Injektion entnommen): dichtes Schwärmen der Kolonien.

2.—3. Platte (nach $^1/_2$ und 1 Stunde entnommen): dichtes Schwärmen.

4.—6. Platte (nach 2, 3 und 5 Stunden): der Hauch wird allmählich zarter, dehnt sich aber immer noch über die ganze Platte aus.

7. Platte (nach 9 Stunden): auch die räumliche Ausbreitung läßt nach.

8.—10. Platte (nach 20, 24, 45 Stunden): nur noch vereinzelte Schwarmkolonien.

11. Platte (nach 70 Stunden): kein Wachstum.

b) Meerschweinchen Z XXIII (Gewicht 250 g. Intraperitoneale Injektion von einer Oese X 19 H-Form in $^1/_2$ ccm physiologischer NaCl-Lösung.)

Platte 1—6 (Exsudatentnahme unmittelbar und 1, 2, 4, 6, 9 Stunden nach der Injektion): reiner Hauch über der ganzen Platte.

Nach 11 Stunden Exitus.

Sektionsprotokoll: Starke Gefäßinjektion. Schwellung der Leistendrüsen und Mesenterialdrüsen. In der Bauchhöhle reichlich Flüssigkeit. Leber eitrig belegt. Kein Pleuraexsudat.

Sektionsplatten: 1) Ausstrich aus dem Peritonealexsudat: sehr reichliche Tröpfchen, spärlicher Hauch. 2) Ausstrich aus dem Herzblut: überwiegender Hauch mit deutlichen Tröpfchen. 3) Hirnausstrich: reiner Hauch.

Aus diesen Sektionsplatten ergibt sich eine nicht verkennbare Tendenz zur Tröpfchenbildung; ob sie sich bei den Bacillen des Peritonealexsudates oder denen des Herzblutes stärker ausprägt, ist anscheinend belanglos, da der Befund bei den oft wiederholten Versuchen ein durchaus wechselnder war.

Züchtungen aus dem Hirn sind nur selten gelungen. Dagegen fand sich bei den meisten Tieren ein bacillenhaltiges Pleuraexsudat. Der im Protokoll erwähnte eitrige Leberbelag war keine Seltenheit.

III. Die Versuche mit solchen Stämmen, die bereits auf der vorhergegangenen Plattenkultur wachstumshemmenden Einflüssen ausgesetzt gewesen waren (z. B. durch Zusatz von Karbolsäure oder Traubenzucker zum Nährboden), ergaben ein überaus wechselndes Bild. Da die schädigenden Beimengungen des Nährbodens nicht mehr einwirkten, kam nach kurzer Zeit die ursprüngliche Schwarmtendenz wieder zum Durchbruch; auf der anderen Seite war aber doch die Schädigung eine zu große gewesen, um der Schwarmhemmung durch den Tierkörper die gleiche Widerstandskraft entgegensetzen zu können, wie die normalen H-Bacillen. Bisweilen verlor eine ganze Generation auch die letzte Schwarmtendenz, um, eine Stunde später untersucht, wieder die ganze Platte mit einem üppigen Rasen zu bedecken. Auch aus den Leichenorganen wurden bald Hauchbacillen, bald O-Formen gezüchtet. Häufig nahm auch der Hauch den Charakter der bereits mehrfach erwähnten Baumringe an. — Ich lasse wiederum zwei typische Protokolle folgen:

a) Meerschweinchen Z I (Gewicht 265 g. Intraperitoneale Injektion einer halben Oese Karbol-O-Kultur, 6. Passage, in $^1/_2$ ccm physiologischer NaCl-Lösung.)

1. Platte (Exsudatentnahme unmittelbar nach der Injektion): isolierte Tröpfchen.

2.—3. Platte ($^1/_2$—1 Stunde nach der Injektion): isolierte Tröpfchen.

4. Platte (nach 2 Stunden): neben reinen Tröpfchen Uebergangsformen.

5.—6. Platte (nach 3—5 Stunden): der Hauch um die einzelnen Tröpfchen ist deutlich ausgeprägt.

7.—8. Platte (nach 9—20 Stunden): typischer, kräftiger Hauch, darin deutlich Tröpfchen.

9. Platte (nach 24 Stunden): zahlreiche Tröpfchen; daneben deutliche Hauchbildung, aber nicht so kräftig wie auf Platte 8.

10.—11. Platte (nach 45—50 Stunden): die Kolonien werden immer spärlicher, die Schwarmtendenz ist ganz gering.

12. Platte (nach 70 Stunden): einige wenige Tröpfchen, kein Hauch.

13. Platte (nach 84 Stunden): kein Wachstum.

b) Meerschweinchen Z XV (Gewicht 230 g. Intraperitoneale Injektion einer halben Oese Karbol-O-Kultur. 5. Passage, in $^1/_2$ ccm physiologischer NaCl-Lösung.)

1. Platte (unmittelbar nach der Injektion): reine, isolierte Tröpfchen.

2. Platte (nach $^1/_2$ Stunde): reine Tröpfchen.

3. Platte (nach 1 Stunde): Tröpfchen mit leichtem Hauch.

4. Platte (nach $1^1/_4$ Stunde): Tröpfchen mit energischer Schwarmtendenz.

5. Platte (nach $1^1/_2$ Stunde): reine Tröpfchen ohne Hauch.

6.—7. Platte (nach $1^3/_4$—$2^3/_4$ Stunden): starker Hauch mit Tröpfchen.

8. Platte (nach 4 Stunden): reine Tröpfchen ohne Hauch.

9. Platte (nach 7 Stunden): Hauch mit Tröpfchen.

10. Platte (nach 9 Stunden): Tröpfchen mit geringer Hauchbildung.

11. Platte (nach 11 Stunden): reiner Hauch ohne Tröpfchen.

Nach 12 Stunden Exitus.

Sektionsplatten: 1) Peritonealexsudat: Hauch mit Tröpfchen. 2) Pleuraexsudat: Hauch mit Tröpfchen. 3) Herzblut: reine Tröpfchen ohne Hauch.

[Andererseits ergaben die Sektionsplatten des in gleicher Weise behandelten Tieres Z XII nicht nur aus dem Herzblut, sondern auch aus Peritoneal- und Pleuraexsudat reine Tröpfchen.]

IV. Am einwandfreisten zeigte sich der hauchhemmende Einfluß des Tierkörpers in denjenigen Versuchen, bei denen die Bacillen diesem Einfluß in mehrfacher Wiederholung ausgesetzt wurden, indem fortlaufend entweder die aus dem Peritonealexsudat eines infizierten Tieres gezüchteten Kolonien („Pex-Kolonien“) oder dieses Peritonealexsudat selbst injiziert wurde. Auch hier war das Bild in den ersten Passagen äußerst abwechslungsreich; diese Protokolle entsprechen genau den soeben über die Karbolkulturen zitierten, so daß sich ihre Wiedergabe erübrigt. Doch gelang es, durch 3—5mal fortgesetzte Tierpassage Stämme zu erhalten, die bei der Weiterimpfung auf gewöhnlichem Agar bis in die 12. Generation völlig hauchlos wuchsen; die Schwarmunterdrückung während des Aufenthaltes im Tierkörper mußte also eine äußerst intensive gewesen sein, wenn sie derart hartnäckig anhalten konnte.

V. Schließlich wurde noch das Verhalten der Bacillen in dem Organismus solcher Tiere geprüft, welche bereits drei Wochen vorher in der geschilderten Weise behandelt worden waren, bei denen also entsprechende Antikörper angenommen werden mußten. Die Anwesenheit dieser Antikörper trat jedoch nur darin in Erscheinung, daß die Bacillen nach $^1/_2$—1 Stunde außerordentlich spärlich wurden; nach etwa 5 Stunden vermehrten sie sich wieder, um nach 2—3 Tagen allmählich gänzlich zu verschwinden. Ein Einfluß auf das Ausschwärmen machte sich dagegen nicht geltend; ob nun die Meerschweinchen mit H- oder O-Formen immunisiert worden waren — stets behielten die den immunisierten Tieren eingespritzten H-Bacillen in der kurzen Zeit, in der sie sich im Tierkörper halten konnten, ihre Neigung zum Schwärmen bei, während die natürlichen O-Formen stets hauchlos wuchsen; die künstlichen O-Formen des Karbolagars und des Traubenzuckeragars schwankten in der gewohnten Weise zwischen den beiden Wachstumsmöglichkeiten hin und her.

Kurz zusammengefaßt haben also diese Tierversuche folgende Ergebnisse gezeitigt: Wie bereits nach den Serumkulturen anzunehmen war, wirkt der tierische Organismus auf die H-Formen hauchhemmend ein. Allerdings ist bei einmaliger Tierpassage die Frist eine zu kurze, um dies deutlich in Erscheinung treten zu lassen, doch liefern die Pexkulturen der fortgesetzten Passagen den einwandfreien Beweis. Auch die Hartnäckigkeit, mit der die Karbol- und Traubenzuckerkulturen (im Gegensatz zu ihrem freien Ausschwärmen bei Weiterzüchtung auf gewöhnlichem Agar) immer wieder in den hauchlosen Zustand zurückfielen, läßt sich nur in diesem Sinne deuten. — Die natürlichen O-Formen erfahren im Tierkörper — wenigstens bei einmaliger Passage — keine sichtbare Veränderung.

Eine Einwirkung der Antikörper auf die Schwarmfähigkeit war im Tierkörper ebensowenig festzustellen, wie bei den Serumkulturen.

Um nun auf die eingangs aufgeworfene Frage zurückzukommen: Ist es überhaupt denkbar, daß sich im Blute des Fleckfieberkranken O-Formen befinden, während die Züchtungen aus diesem Blute bisher nur schwärmende Kolonien

ergaben? — so ist diese Frage ohne weiteres zu bejahen; sowohl die künstlichen wie die natürlichen O-Bacillen können bei längerem Aufenthalt im Brutschrank ausschwärmen. Und die in der Literatur mehrfach bestätigte Angabe, daß das Ausschwärmen häufig erst nach 2—3 (Gergely) und mehr (Felix, Zeiß) Tagen bemerkt wurde, spricht direkt für die Annahme an sich hauchloser Formen; denn die reinen H-Formen gehen derartig leicht an, daß man bei ihnen eine Hauchbildung innerhalb der ersten 24 Stunden in dem weit überwiegenden Teil der Fälle unbedingt erwarten darf; die O-Formen sind es, die sich erst nach tagelangem Bebrüten hauchartig ausbreiten! Der Mediumwechsel von Blut auf Agar spielt, wie betont, nicht die geringste Rolle!

Es würde sich nun darum handeln, ob die O-Bacillen im Fleckfieberkranken als natürliche oder als künstliche anzusehen wären, d. h. ob man ein Eindringen der O-Form von vornherein oder ein Eindringen der H-Form mit sekundärem Schwärmverlust annehmen soll. Diese Frage läßt sich jedoch weder durch Platten- noch durch Tierversuche entscheiden. Interessant wäre es, wenn der Nachweis gelänge, daß ein Fleckfieberkranker mit serologisch einwandfreiem Fleckfieberkrankenserum imstande ist, auf die Injektion von X 19-H-Bacillen mit der Bildung von X 19-H-Immunkörpern zu reagieren (daß der gesunde Mensch das vermag, hat Praus-nitz' Selbstversuch ergeben). Dann würde die Annahme eines ätiologischen Zusammenhanges zwischen Weil-Felix-scher Reaktion und X-Stämmen das Eindringen der natürlichen O-Form zur Voraussetzung haben.

Zusammenfassung.

Das Entstehen der H- und O-Formen bei den Proteus X 19-Stämmen wurde unter den verschiedensten Bedingungen untersucht.

1) Plattenkulturen:

Es gibt folgende Uebergänge: 1) die gewöhnliche H-Form (eventuell „Baumringe"); 2) spontane und künstlich erzeugte hauchlose Formen mit sofortigem Rückschlag; 3) spontane

und künstliche hauchlose Formen mit Rückschlag nach mehr oder weniger zahlreichen Ueberimpfungen; 4) spontane (Weil) und künstliche (Braun) hauchlose Formen, bei denen ein Rückschlag nicht beobachtet wurde.

Die Entscheidung über Schwärmen oder Nichtschwärmen fällt bei den überimpften Bacillen selbst; Schädlichkeiten, die sie schwärmend überwinden, überwinden auch ihre Abkömmlinge; derartige schwärmende Abkömmlinge können zwar durch die schädigende Einwirkung unterdrückt, aber nie in nichtschwärmende Formen übergeführt werden. — Das unter den gegebenen Bedingungen mögliche Maß der flächenhaften Ausbreitung wird in den ersten 24 Stunden des Schwärmens erreicht.

Bei der Unterdrückung des Schwärmens ist der wichtigste Faktor Unterernährung; Gewöhnung ist möglich. Mediumwechsel ist dagegen belanglos.

2) Serumkulturen: Schon Normalsera behindern das Schwärmen, Fleckfieberkrankensera besonders stark; Immunsera wie Normalsera.

3) Tierpassagekulturen: Der tierische Organismus hemmt das Schwärmen, allerdings wird diese Hemmung erst nach mehreren Passagen deutlich. Natürliche O-Formen werden nicht beeinflußt. Mit X 19 vorbehandelte Tiere verhalten sich wie Normaltiere.

4) Wenn auch die Züchtungen aus Fleckfieberkranken bisher nur H-Formen ergeben haben, so ist es doch durchaus möglich, daß in dem kranken Organismus die O-Formen kreisen.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. Friedberger für seine mannigfaltigen Anregungen, für das rege Interesse, das er dieser Arbeit entgegenbrachte, und insbesondere für die Weitherzigkeit, mit der mir die Mittel des Instituts zur Verfügung gestellt wurden, meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Literatur.

Braun-Salomon, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 81, Heft 1/2; Bd. 82, Heft 3/4.
Braun-Schäffer, Berl. klin. Wochenschr., 1919, No. 18; Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 89.
Conradi-Kurpjuweit, Münch. med. Wochenschr., 1905, No. 37, 45/46.
Eijkman, Centralbl. f. Bakt., Orig., 1904, p. 436.
Epstein, Centralbl. f. Bakt., 1919, Heft 3.
Felix, Wiener klin. Wochenschr., 1917, No. 39.
Felix-Mitzenmacher, Wiener klin. Wochenschr., 1918, No. 36.
Friedberger, Deutsche med. Wochenschr., 1917, No. 42—44; Zeitschr. f. Immunitätsf., 1920, Heft 1/2.
Friedberger-Joachimoglu, Münch. med. Wochenschr., 1918.
Gergely, Wiener klin. Wochenschr., 1917, No. 40.
Jötten, Berl. klin. Wochenschr., 1919, No. 12.
Kreuscher, Berl. klin. Wochenschr., 1918, p. 374.
Löhner, Wiener klin. Wochenschr., 1919, p. 911.
Löwy, Wiener klin. Wochenschr., 1919, p. 477.
Prausnitz, Centralbl. f. Bakt., Orig., 1920, Heft 2.
Sachs, Deutsche med. Wochenschr., 1918, No. 17.
Sachs-Schloßberger, Arb. a. d. königl. Inst. f. exp. Ther., Frankfurt a. M., 1919, Heft 6.
Schäffer, Centralbl. f. Bakt., Orig., 1919, Heft 6.
Schiff, Deutsche med. Wochenschr., 1917, No. 46; Zeitschr. f. Immunitätsf., 1920, Heft 1/2.
Weil-Felix, Wiener klin. Wochenschr., 1916, No. 2, 31; 1917, No. 13, 48; 1918, No. 23.
Zeiß, Arch. f. Hyg., 1918, Bd. 87.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena.

Lebenslauf.

Am 10. Juli 1893 wurde ich in Grutschno (W.-Pr.) als Sohn des damaligen Kreiswundarztes, jetzigen Regierungs- und Medizinalrates Dr. Ernst Seiffert-Stettin geboren, besuchte die humanistischen Gymnasien in Mühlhausen (Thür.) und Wernigerode und erhielt im Frühjahr 1911 das Reifezeugnis. Für die ersten fünf Semester bezog ich die Universität Jena, wo ich im Sommer 1913 das Physikum bestand, für die beiden nächsten die Universität Würzburg. Im August 1914 meldete ich mich als Kriegsfreiwilliger, wurde während des Krieges zum Feldunterarzt und zum Feldhilfsarzt befördert und erhielt im Osten das E. K. II, im Westen das E. K. I. Mitte November 1918 ließ ich mich an der Universität Greifswald immatrikulieren, bestand hier im Sommer 1919 das medizinische Staatsexamen und erhielt anschließend meine Approbation als Arzt. Von September 1919 bis März 1920 war ich Volontärassistent am Greifswalder Hygiene-Institut.

Vorlesungen habe ich bei folgenden Herren gehört:

Jena: Biedermann, Detmer, v. Eggeling, Knorr, Maurer, Meyer-Steinegg, Plate, Schulz, Wien. — Würzburg: Faust, Gerhardt, Helfreich, Helly, Hotz, Enderlen, Lüdke, Polano, Hofmeier, Jakob, Riedinger, Schmidt, Seiffert, Wessely. — Greifswald: Brünings, Friedberger, Grawitz, Groß, Hannemann, Hoehne, Löhlein, Morawitz, Peiper, Peter, Pels-Leusden, Schöne, Schröder, Schulz, Stephan, v. Tappeiner, Vorkastner.